

СТАТИНОТЕРАПИЯ

«НЕПОТЕРЯННОЕ ВРЕМЯ» В ПРОФИЛАКТИКЕ РАЗВИТИЯ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ: ОТДАЛЕННЫЕ РЕЗУЛЬТАТЫ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

С.Р. ГИЛЯРЕВСКИЙ¹, д.м.н., профессор, И.М. КУЗЬМИНА², к.м.н.,
М.В. ГОЛШМИД¹, к.м.н., Г.Ю. ЗАХАРОВА¹, к.м.н.

В статье рассматриваются современные подходы к определению показаний к назначению статинов с целью первичной профилактики развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний. Обсуждаются результаты недавно выполненных обсервационных исследований по оценке обоснованности разных подходов к назначению статинов у лиц без установленного диагноза сердечно-сосудистых заболеваний, включая использование определенных шкал для оценки риска развития таких заболеваний или критериев включения в рандомизированные исследования по оценке эффективности применения статинов. Приводятся данные о сравнительной эффективности современных статинов по влиянию на уровень холестерина липопротеинов низкой плотности в крови.

КЛЮЧЕВЫЕ СЛОВА: сердечно-сосудистые заболевания, осложнения, профилактика, статины

НОВЫЕ ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ВЫСОКОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ ОСЛОЖНЕНИЙ СЕРДЕЧНО-СОСУДИСТЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ

Снижение концентрации холестерина (ХС) липопротеинов низкой плотности (ЛПНП) считается основным подходом к первичной профилактике развития осложнений сердечно-сосудистых заболеваний (ССЗ) [1, 2]. Однако остается неоднозначное мнение по поводу критериев, определяющих показания к приему

статинов, целевых уровней ХС ЛПНП, а также соотношения положительных и отрицательных эффектов приема статинов для первичной профилактики осложнений ССЗ [3–6].

Опубликование в начале февраля 2016 г. результатов обсервационного исследования [7], которое было посвящено оценке безопасности и эффективности снижения концентрации ХС ЛПНП за счет применения статина в очень отдаленные сроки наблюдения (в течение 20 лет) за участниками рандомизированного двойного слепого плацебо-контролируемого исследования WOSCOPS (West of Scotland Coronary Prevention Study), дает возможность по-новому оценить важность своевременного начала приема статинов с целью первичной профилактики. Данные такого исследования

¹ Российская медицинская академия последипломного образования Минздрава России, Москва

² НИИ скорой помощи им. Н.В. Склифосовского

позволяют оценить отдаленные последствия применения гиполипидемической терапии, что важно для более полного понимания как эффективности вмешательства, так и безопасности терапии.

Результаты длительного наблюдения за участниками РКИ WOSCOPS свидетельствуют о том, что через 20 лет после начала исследования (и, соответственно, через 15 лет после завершения РКИ) у мужчин, которые в течение 5 лет принимали правастатин по 40 мг/сут, была на 12% ниже смертность по сравнению с мужчинами, первоначально принимавшими плацебо (отношение риска 0,88 при 95% доверительном интервале — ДИ от 0,79 до 0,99; $p = 0,03$), а также комбинированный показатель смертности и частоты госпитализаций по поводу осложнений ИБС (отношение риска 0,75 при 95% ДИ от 0,68 до 0,83; $p < 0,001$). При этом следует отметить, что ранее были получены данные о том, что в течение 5 лет после завершения РКИ WOSCOPS относительно небольшое число его бывших участников продолжали принимать статины. Частоту применения статинов, к сожалению, оценивали лишь в течение первых 5 лет после завершения РКИ WOSCOPS. Результаты такой оценки свидетельствовали о том, что через 5 лет после завершения исследования частота приема статина (уже в условиях реальной клинической практики) у участников, которые в ходе исследования были распределены в группу приема правастатина и группу плацебо, составляла лишь 38,7 и 35,2% больных соответственно.

Так что можно предполагать сохранение эффекта терапии статинами и в отдаленные сроки наблюдения, что подчеркивает важность своевременного назначения указанных препаратов. С другой стороны, несвоевременное назначение статинов ограничивает их возможности влияния на прогноз, т. к. он про-

должает улучшаться по мере длительности периода от начала их применения.

Следует отметить, что результаты обсервационного исследования, посвященного оценке отдаленных результатов РКИ WOSCOPS, — не единственное свидетельство сохранения эффектов приема статинов в течение многих лет. В 2011 г. были опубликованы результаты обсервационного исследования, цель которого состояла в оценке эффекта приема аторвастатина по сравнению с плацебо с целью первичной профилактики у больных с артериальной гипертензией в отдаленные сроки (в течение 8 лет) наблюдения после завершения РКИ ASCOT-LLA (Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes lipid-lowering arm) [8]. В ходе выполнения этого обсервационного исследования анализировали только данные об участниках РКИ ASCOT-LLA, которые были включены в исследование в Соединенном Королевстве. Напомним, что исследование ASCOT-LLA было двойным слепым плацебо-контролируемым исследованием, выполненным с использованием факторного протокола 2x2, в которое было включено 10 305 больных артериальной гипертензией и концентрацией общего ХС при включении $< 6,5$ ммоль/л. РКИ ASCOT-LLA было прекращено досрочно в связи со снижением на 36% относительного риска развития несмертельного инфаркта миокарда и смертности от ИБС за счет приема аторвастатина по 10 мг/сут по сравнению с плацебо при медиане продолжительности терапии 3,3 года. При длительном наблюдении за участниками исследования, несмотря на отсутствие существенных различий между первоначально распределенными в группу аторвастатина и группу плацебо по частоте приема статинов после завершения РКИ ASCOT-LLA, у больных, первоначально распределенных в группу аторвастатина, в отдаленные сроки наблюдения отмечалось статистически значимое снижение об-

щей смертности на 14% (отношение риска 0,86 при 95% ДИ от 0,76 до 0,98; $p = 0,02$) в отсутствие статистически значимого снижения риска смерти от осложнений ССЗ (отношение риска 0,89 при 95% ДИ от 0,72 до 1,11; $p = 0,32$).

Следует, однако, отметить, что прием как правастатина по 40 мг/сут, так и аторвастатина 10 мг/сут в настоящее время относится к недостаточно интенсивным режимам терапии статинами с целью не только вторичной, но, во многих случаях, и первичной профилактики ССЗ, обусловленных атеросклерозом (ССЗАО). Принципиально отношение к первичной профилактике ССЗАО изменилось после опубликования результатов исследования JUPITER (Justification for the Use of Statins in Prevention: an Intervention Trial Evaluating Rosuvastatin), которые свидетельствовали о том, что прием розувастатина по 20 мг/сут у здоровых людей среднего и пожилого возраста с нормальным уровнем ХС ЛПНП в крови (исходный уровень ХС ЛПНП составлял 2,8 ммоль/л), но повышенной концентрацией С-реактивного белка в крови приводил к статистически значимому снижению относительного риска развития тяжелых осложнений ССЗ на 44%, а также к снижению общей смертности на 20% [9]. Несмотря на очевидное расширение показаний к приему статинов с целью первичной профилактики осложнений ССЗ после опубликования результатов исследования JUPITER, предлагаются разные подходы к определению показаний к приему статинов с целью первичной профилактики.

СОВРЕМЕННЫЕ ПОДХОДЫ К ОПРЕДЕЛЕНИЮ ПОКАЗАНИЙ К ПРИЕМУ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

В соответствии с современными рекомендациями по профилактике развития ССЗАО, интенсивность терапии, направленной на

снижение риска развития таких заболеваний должна соответствовать абсолютному риску развития новых ССЗАО [1, 2, 10–12]. Для оценки абсолютного риска развития первого ССЗАО используют такие многофакторные шкалы риска, как Фремингемские шкалы риска, шкалы SCORE (Systematic Coronary Risk Evaluation) и QRISK, которые разработаны на основании данных, полученных в ходе выполнения обсервационных когортных исследований [13, 14].

В рекомендациях АКК/ААК по оценке риска и лечения дислипидемии, которые были приняты в 2013 г., предлагается использование нового калькулятора для оценки риска, при создании которого учитывали результаты тщательно отобранных, но выполненных несколько десятилетий назад исследований, а также уравнений, выведенных для всей когорты [1, 10]. На основании сопоставления риска и пользы пороговый риск для использования статинов с целью первичной профилактики у лиц без СД был снижен до риска развития ССЗАО 7,5% в течение 10 лет (I класс рекомендаций) [1]. Использование такого подхода к определению показаний к приему статинов можно считать наиболее обоснованным [15].

С учетом большого числа выполненных РКИ статинов возникает вопрос о приемлемости продолжения использования рассчитанного абсолютного риска для решения вопроса о назначении статинов [16, 17]. Действительно, клинические последствия использования общепринятого подхода, основанного на оценке риска, который соответствует современным клиническим рекомендациям [1, 10–12], никогда формально не изучались. Кроме того, ни в какие РКИ больных никогда не включали на основании рассчитанного 10-летнего риска развития ССЗАО, а клиническая польза оценки абсолютного риска никогда не оценивалась при первичной профилактике. В качестве аль-

тернативного подхода предлагалась так называемая тактика, основанная на результатах клинических исследований, — ТОРКИ («trial-based strategy»), в соответствии с которой применение статинов должно предлагаться больным, характеристики которых соответствуют таковым участников РКИ, в ходе выполнения которых была доказана эффективность применения статинов, без учета индивидуальной оценки риска и абсолютного риска [16, 17]. Позднее для определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики был предложен так называемый гибридный подход, который объединял оценку риска и ТОРКИ [18].

ПОДТВЕРЖДЕНИЯ ОБОСНОВАННОСТИ ПРИМЕНЕНИЯ ШКАЛЫ РИСКА ДЛЯ ОПРЕДЕЛЕНИЯ ПОКАЗАНИЙ К ПРИЕМУ СТАТИНОВ С ЦЕЛЬЮ ПЕРВИЧНОЙ ПРОФИЛАКТИКИ

В ходе крупного проспективного обсервационного исследования, включающего современную европейскую когорту (участников исследования CGPS — Copenhagen General Population Study) [15], сравнивали эффективность тактики применения статинов с целью первичной профилактики с помощью оценки риска в соответствии с рекомендациями АКК/ААК [1, 10] с двумя другими недавно предложенными тактиками: ТОРКИ [16, 17] и гибридной тактикой [18].

Проспективное когортное исследование CGPS, включающее жителей Дании, в настоящее время продолжается [19–22]. Включение в это исследование началось в 2003 г. Участников в исследование отбирали случайным образом из базы данных регистрационной системы Danish Civil Registration, содержащей информацию о лицах из общей популяции Дании в возрасте от 20 до 100 лет. Все участники относи-

лись к европеоидной расе и были датчанами. Для целей этого исследования использовали данные об участниках, включенных в исследование в период с 2003 по 2008 г. После исключения из исследования больных с СД, а также лиц, принимающих статины, и участников, о которых отсутствовала исходная информация, для анализа были доступны данные о 46 092 участниках. В соответствии с рекомендациями возраст участников исследования был ограничен диапазоном от 40 до 75 лет ($n = 37\ 892$).

В соответствии с рекомендациями АКК/ААК 2013 г. по оценке риска и лечения дислипидемии умеренный и интенсивный режим применения статина с целью первичной профилактики считается обоснованным у лиц 40–75 лет без клинических проявлений ССЗOA и в отсутствие СД, но с концентрацией ХС ЛПНП в диапазоне от 1,8 до 4,9 ммоль/л и рассчитанным 10-летним риском развития ССЗOA, достигающим $\geq 7,5\%$ [1]. Взрослые лица старше 20 лет, у которых концентрация ХС ЛПНП достигает $\geq 4,9$ ммоль/л, должны применять интенсивный режим терапии статинами независимо от риска развития ССЗOA. В соответствии с рекомендациями у лиц, не имеющих ССЗOA и СД, имеются только 2 показания, относящиеся к I классу рекомендаций, в то время как у больных с ССЗOA и/или СД статины должны применяться во всех случаях. Подходы к диагностике и подтверждению ССЗOA в ходе выполнения данного исследования совпадали с ранее применявшимися [22].

В качестве альтернативного основанному на оценке риска подходу Р.М. Ridker и соавт. [16, 17] предложили ТОРКИ, в соответствии с которой показания к применению статинов с целью первичной профилактики основаны на критериях включения в 6 крупных РКИ применения статинов с целью первичной профилактики: WOSCOPS, AFCAPS/TexCAPS (Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study)

[24], ASCOT-LLA [25], MEGA (Management of Elevated Cholesterol in the Primary Prevention Group of Adult Japanese) [26], JUPITER [27], CARDS (Collaborative Atorvastatin Diabetes Study) [28]. Поскольку в исследование включали только больных с СД, которым всегда рекомендуется применение статинов, исследование не учитывали при сравнении 2-х тактик и ограничили анализ только данными о больных без СД.

Позднее Р.М. Ridker и соавт. [18] предложили гибридный подход, при котором показания к применению статинов с целью первичной профилактики основывались на сочетании 10-летнего риска развития ССЗАО $\geq 7,5\%$ по данным УВБК (1 класс рекомендаций АКК/ААК) и ТОРКИ. В отличие от ТОРКИ в ходе выполнения исследования ASCOT при использовании гибридного подхода [18] не использовали данные, полученные в ходе выполнения РКИ, а критерии включения в это исследование не точно соответствовали таковым в ранее выполненным РКИ статинов, но скорее основывались на компромиссном решении о включении больных, имеющих и другие характеристики, включая возрастной диапазон и половой состав. В частности, в это исследование включались лица обоего пола в возрасте от 45 до 79 лет.

Число и процентное соотношение участников, у которых были показания к приему статинов, рассчитывали на основании 3-х подходов, указанных ранее.

У всех 37 892 участников (57% — женщины) при включении в исследование отсутствовали ССЗАО или СД, и они не принимали статины. В ходе наблюдения, общий объем которого достигал 182 641 человеко-лет, ССЗАО развились у 834 больных, в т. ч. у 323 больных — инфаркт миокарда.

При использовании 3-х различных подходов к определению показаний к приему стати-

нов отмечалось их частичное совпадение. Так, по определению, при использовании гибридного подхода у всех больных имелись также показания в соответствии с критериями АКК/ААК. Однако 20% участников исследования CGPS имели показания к приему статинов по критериям АКК/ААК, но не имели таких показаний при использовании гибридной тактики. Напротив, группы участников существенно различались при использовании ТОРКИ. Так, у 41% участников отмечалось несовпадение между показаниями к применению статинов в соответствии с ТОРКИ и критериями АКК/ААК. В группе участников, у которых имелись показания к приему статинов в соответствии с ТОРКИ, риск развития ССЗАО в течение 10 лет составлял $< 7,5\%$ у 68% женщин и 32% мужчин, что было основанием для отказа от приема статинов в соответствии с критериями АКК/ААК.

У больных, имеющих показания к приему статинов, частота развития ССЗАО на 1000 человеко-лет при использовании критериев АКК/ААК достигала 9,8 (при 95% ДИ от 9,1 до 10,6), ТОРКИ — 6,8 (при 95% ДИ от 6,3 до 7,4), гибридном подходе — 11,2 (при 95% ДИ от 10,1 до 12,5). Таким образом, рассчитанный риск развития осложнений ССЗАО у больных, имеющих показания к их приему, был наиболее высоким при использовании гибридного подхода, ниже — при применении критериев АКК/ААК и самым низким — при ТОРКИ.

Использование критериев АКК/ААК, основанных на УВБК, приводило к переоценке риска развития ССЗАО в течение 10 лет у лиц с относительно высоким риском (риск развития ССЗАО в течение 10 лет более 10%), но обоснованность таких критериев была достаточно хорошо проверена для порогового риска примерно 7,5% с установлением соотношения между предполагаемым и реальным риском

развития ССЗOA 1,1–1,2. Использование рекомендаций АКК/ААК I класса для определения показаний к применению статинов позволяет гораздо лучше различать больных, у которых разовьются или не разовьются ССЗOA в ходе наблюдения, по сравнению с применением для этой цели критериев включения в РКИ статинов (ТОРКИ) или в соответствии с гибридным подходом: площадь под характеристическими кривыми при использовании критериев АКК/ААК составляла 0,676, для ТОРКИ — 0,672 и для гибридной тактики — 0,613 ($p < 0,0001$ для всех сравнений).

При ТОРКИ у большего числа участников были показания к приему статинов по сравнению с тактикой АКК/ААК (у 56 и 42% участников соответственно; $p < 0,0001$). Различие между числом участников, у которых были показания для приема статинов в соответствии с такими критериями, отмечалось как у женщин (у 49 и 29% участниц соответственно; $p < 0,0001$), так и у мужчин (у 67 и 60% участников соответственно; $p < 0,0001$). Напротив, при использовании гибридного подхода существенно уменьшалось число участников, у которых были показания для приема статинов, по сравнению с тактикой АКК/ААК (у 21 и 42% участников соответственно; $p < 0,0001$). При использовании гибридного подхода показания к приему статинов отмечались у 30% мужчин и 14% женщин.

У мужчин чувствительность и специфичность критериев АКК/ААК были выше по сравнению с ТОРКИ, а у женщин выше была только специфичность. Гибридный подход по сравнению с критериями АКК/ААК имел меньшую чувствительность, но более высокую специфичность.

Таким образом, применение критериев АКК/ААК для определения показаний к приему статинов с целью первичной профилактики развития ССЗOA в современной когорте

имело преимущество по сравнению с использованием ТОРКИ и гибридного подхода. Полученные результаты свидетельствуют о том, что использование критериев АКК/ААК позволяет предотвратить большее число ССЗOA по сравнению с применением ТОРКИ и гибридного подхода, несмотря на применение статинов у меньшего числа лиц по сравнению с ТОРКИ.

РЕЗУЛЬТАТЫ СРАВНИТЕЛЬНОЙ ЭФФЕКТИВНОСТИ СТАТИНОВ КАК ОСНОВА ДЛЯ ВЫБОРА ПРЕПАРАТА В ОПРЕДЕЛЕННОЙ КЛИНИЧЕСКОЙ СИТУАЦИИ

Как же выбрать статин в конкретной клинической ситуации в зависимости от необходимости достижения определенной концентрации ХС ЛПНП? Для этого следует иметь информацию об относительном влиянии применения разных доз различных статинов на уровень ХС ЛПНП в крови, а также о частоте достижения целевых концентраций ХС ЛПНП при использовании таких доз. Ответы на такие вопросы были получены в ходе выполнения многоцентрового рандомизированного открытого исследования STELLAR (Statin Therapies for Elevated Lipid Levels compared Across doses to Rosuvastatin) [29, 30]. В исследование были включены 2268 больных с гиперхолестеринемией, которых распределяли в группы приема розувастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, аторвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, симвастатина по 10, 20, 40 или 80 мг/сут, а также правастатина по 10, 20 или 40 мг/сут в течение 6 нед. Результаты исследования свидетельствовали о том, что прием розувастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут приводил к более выраженному снижению концентрации ХС ЛПНП в среднем на 8,2% по сравнению с приемом аторвастатина в дозах от 10 до 80 мг/сут,

а также на 26% по сравнению с применением правастатина по 10–40 мг/сут и на 12–18% по сравнению с симвастатином по 10–80 мг/сут ($p < 0,001$ для сравнения эффективности розувастатина по сравнению с другими статинами). При сравнении эффективности использования любых доз розувастатина с любыми дозами симвастатина и правастатина во всех случаях отмечено статистически значимо более выраженное снижение концентрации ХС и триглицеридов в крови за счет приема розувастатина ($p < 0,001$). Прием розувастатина по 10 мг/сут обуславливал достижение желаемой концентрации ХС ЛПНП у 82% больных, в то время как при использовании аторвастатина в такой дозе лишь 69% больных достигали желаемой концентрации ХС ЛПНП.

ЗАКЛЮЧЕНИЕ

Таким образом, применение статинов остается одним из основных подходов к первичной профилактике осложнений ССЗ, а розувастатин относится к препаратам первого ряда в таких случаях не только в связи с доказательством его эффективности, которые были получены в ходе выполнения исследования JUPITER, но и в связи с более выраженным гиполипидемическим действием по сравнению с другими статинами, применяемыми в таких же дозах, что обуславливает и большую безопасность приема розувастатина.



ИСТОЧНИКИ

1. Stone NJ, Robinson JG, Lichtenstein AH et al. 2013 ACC/AHA guideline on the treatment of blood cholesterol to reduce atherosclerotic cardiovascular risk in adults. *Circulation*, 2014, 129(25 suppl 2): 1-45.
2. Perk J, De Backer G, Gohlke H et al. European guidelines on cardiovascular disease prevention in clinical practice (version 2012). The Fifth Joint Task Force of the European Society of Cardiology and Other Societies on Cardiovascular Disease Prevention in Clinical Practice (constituted by representatives of nine societies and by invited experts). *Eur Heart J*, 2012, 33: 1635-1701.
3. The Guidelines Battle on Starting Statins. *New Engl J Med*, 2014, 370: 1652-1658.
4. Redberg RF, Katz MH. Healthy men should not take statins. *JAMA*, 2012, 307: 1491-1492.
5. Taylor FC, Huffman M, Ebrahim S. Statin therapy for primary prevention of cardiovascular Disease. *JAMA*, 2013, 310: 2451-2452.
6. Yeboah J, Sillau S, Delaney JC et al. Implications of the new American College of Cardiology/American Heart Association cholesterol guidelines for primary atherosclerotic cardiovascular disease event prevention in a multi ethnic cohort: Multi-Ethnic Study of Atherosclerosis (MESA). *Am Heart J*, 2015, 169: 387-395.
7. Ford I, Murray H, McCowan C, Packard CJ. Long Term Safety and Efficacy of Lowering LDL Cholesterol With Statin Therapy: 20-Year Follow-Up of West of Scotland Coronary Prevention Study. *Circulation*, 2016 Feb 10. [Epub ahead of print].
8. Sever PS, Chang CL, Gupta AK et al. The Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial: 11-year mortality follow-up of the lipid-lowering arm in the U.K. *Eur Heart J*, 2011, 32: 2525-2532.
9. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FAH et al. Rosuvastatin to Prevent Vascular Events in Men and Women with Elevated C-Reactive Protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-220.
10. Goff DC, Lloyd-Jones DM, Bennett G et al. 2013 ACC/AHA guideline on the assessment of cardiovascular risk: a report of the American College of Cardiology/American Heart Association Task Force on Practice Guidelines. *J Am Coll Cardiol*, 2014, 63: 2935-2959.
11. National Institute for Health and Care Excellence (NICE). Clinical Guideline CG181: lipid modification — cardiovascular risk assessment and the modification of blood lipids for the primary and secondary prevention of cardiovascular disease. Available at: <http://www.nice.org.uk/Guidance/cg181>. Accessed July 26, 2014.
12. JBS3 Board. Joint British Societies' consensus recommendations for the prevention of cardiovascular disease (JBS3). *Heart*, 2014, 100: ii1-67.
13. Lloyd-Jones DM. Cardiovascular risk prediction: basic concepts, current status, and future directions. *Circulation*, 2010, 121: 1768-1777.

14. Cooney MT, Dudina AL, Graham IM. Value and limitations of existing scores for the assessment of cardiovascular risk: a review for clinicians. *J Am Coll Cardiol*, 2009, 54: 1209-1227.
15. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. Primary Prevention With Statins: ACC/AHA Risk-Based Approach Versus Trial-Based Approaches to Guide Statin Therapy. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 66: 2699-2709.
16. Ridker PM, Cook NR. Statins: new American guidelines for prevention of cardiovascular disease. *Lancet*, 2013, 382: 1762-1765.
17. Ridker PM, Wilson PW. A trial-based approach to statin guidelines. *JAMA*, 2013, 310: 1123-1124.
18. Ridker PM, Rose L, Cook NR. A Proposal to incorporate trial data into a hybrid ACC/AHA algorithm for the allocation of statin therapy in primary prevention. *J Am Coll Cardiol*, 2015, 65: 942-948.
19. Thomsen M, Nordestgaard BG. Myocardial infarction and ischemic heart disease in overweight and obesity with and without metabolic syndrome. *JAMA Intern Med*, 2014, 174: 15-22.
20. Nordestgaard BG, Palmer TM, Benn M et al. The effect of elevated body mass index on ischemic heart disease risk: causal estimates from a Mendelian randomisation approach. *PLoS Med*, 2012, 9: e1001212.
21. Jørgensen AB, Frikke-Schmidt R, Nordestgaard BG et al. Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *N Engl J Med*, 2014, 371: 32-41.
22. Mortensen MB, Afzal S, Nordestgaard BG, Falk E. The high-density lipoprotein-adjusted SCORE model worsens SCORE-based risk classification in a contemporary population of 30 824 Europeans: the Copenhagen General Population Study. *Eur Heart J*, 2015, 36: 2446-2453.
23. Shepherd J, Cobbe SM, Ford I et al. Prevention of coronary heart disease with pravastatin in men with hypercholesterolemia. West of Scotland Coronary Prevention Study Group. *N Engl J Med*, 1995, 333: 1301-1307.
24. Downs JR, Clearfield M, Weis S et al. Primary prevention of acute coronary events with lovastatin in men and women with average cholesterol levels: results of AFCAPS/TexCAPS. Air Force/Texas Coronary Atherosclerosis Prevention Study. *JAMA*, 1998, 279: 1615-1622.
25. Sever PS, Dahlof B, Poulter NR et al. for the ASCOT Investigators. Prevention of coronary and stroke events with atorvastatin in hypertensive patients who have average or lower-than-average cholesterol concentrations, in the Anglo-Scandinavian Cardiac Outcomes Trial-Lipid Lowering Arm (ASCOT-LLA): a multicentre randomised controlled trial. *Lancet*, 2003, 361: 1149-1158.
26. Nakamura H, Arakawa K, Itakura H, et al. for the MEGA Study Group. Primary prevention of cardiovascular disease with pravastatin in Japan (MEGA Study): a prospective randomised controlled trial. *Lancet*, 2006, 368: 1155-1163.
27. Ridker PM, Danielson E, Fonseca FA et al. for the JUPITER Study Group. Rosuvastatin to prevent vascular events in men and women with elevated C-reactive protein. *N Engl J Med*, 2008, 359: 2195-2207.
28. Colhoun HM, Betteridge DJ, Durrington PN et al. for the CARDS Investigators. Primary prevention of cardiovascular disease with atorvastatin in type 2 diabetes in the Collaborative Atorvastatin Diabetes Study (CARDS): multicentre randomised placebo-controlled trial. *Lancet*, 2004, 364: 685-696.
29. Jones PH, Davidson MH, Stein EA et al. Comparison of the efficacy and safety of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin across doses (STELLAR Trial). *Am J Cardiol*, 2003, 92: 152-160.
30. McKenney JM, Jones PH, Adamczyk MA et al. Comparison of the efficacy of rosuvastatin versus atorvastatin, simvastatin, and pravastatin in achieving lipid goals: results from the STELLAR trial. *Curr Med Res Opin*, 2003, 19: 689-698.